

1958
Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

DIE NIERENFUNKTION UNTER DER WIRKUNG VON GANGLIEN-
BLOCKIERENDEN SUBSTANZEN, 3-METHYL-PENTAPYRROLIDIN
UND 4,5,6,7-TETRACHLOR-2-(2-DIMETHYLAMINOÄTHYL)-
ISOINDOLINIUM-DICHLORID

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Jürgen-Bernhard Sökeland
aus Hannover

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0330

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

DIE NIERENFUNKTION UNTER DER WIRKUNG VON GANGLIEN-
BLOCKIERENDEN SUBSTANZEN, 3-METHYL-PENTAPYRROLIDIN
UND 4,5,6,7-TETRACHLOR-2-(2-DIMETHYLAMINOÄTHYL)-
ISOINDOLINIUM-DICHLORID

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Jürgen-Bernhard Sökeland
aus Hannover

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr. med. J. Moeller
Korreferent: Professor Dr. med. E. Wollheim

Tag der Promotion: **15. 7. 58**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Ergebnisse	3
I. G 5	3
II. Ecolid	5
Besprechung	7
I. G 5	7
II. Ecolid	11
Zusammenfassung	13
Tabellen	14
Literatur	I

EINLEITUNG

Durch ganglienblockierende Mittel wird die Erregungsübertragung von der präganglionären Faser auf das Ganglion durch die Verdrängung des physiologischen Überträgerstoffes, Acetylcholin, behindert, sodaß sympathische wie auch parasymphatische Impulse gedämpft werden können (PATON u. ZAIMIS). Bei ausreichender Dosierung dieser Substanzen kommt es zu Blutdrucksenkungen und zu Veränderungen der Hämodynamik beziehungsweise Funktion der Nieren.

Die Einwirkung von Ganglienblockern auf die Nieren-Hämodynamik ist bislang von vielen Autoren beschrieben worden. Sie ging jedoch immer mit einer Kreislaufbeteiligung einher. Übereinstimmend wird eine Abnahme der Nierendurchblutung, des Glomerulusfiltrates und der Harnabsonderung unter gleichzeitiger Blutdrucksenkung beschrieben (FREIS u. Mitarb., HAUGEN u. BLEGEN, MACKINNON, MORRIS, MOYER, ULLMANN u. DIENGOTT, SCHWALB u. SCHIMMLER).

Neben der Abhängigkeit der Nierenfunktion von den Kreislaufveränderungen wird eine selektive Wirkung der Ganglienblocker auf die Niere von einigen Autoren für wahrscheinlich gehalten (MACKINNON, BLAILEY, HAUGEN u. BLEGEN), von anderen bestritten (SCHIMMLER, SCHWALB).

Trotz der sogenannten Autonomie der Nierendurchblutung ist die Arbeitsleistung der Niere in hohem Maße abhängig vom arteriellen Blutdruck. Sinkt der arterielle Druck unter eine gewisse Grenze, so kommt es zu einer Beeinflussung der Nierenfunktion (MOELLER u. WEDL). Auch bei gut erhaltener Nierendurchblutung vermag eine Senkung des arteriellen Druckes die Harnsekretion zu vermindern oder gar aufzuheben, wie Tiervers-

suche von RICHARDS, JANSEN und REIN bestätigen.

Es fragt sich also, ob nach Ganglienblockade die Kreislaufveränderungen allein auf die Nierenfunktion einwirken oder ob sich die Wirkung der Blutdrucksenkung potenziert mit einem selektiven Einfluß der Ganglienblocker auf die Niere.

Veränderungen der Hämodynamik und Funktion der Nieren infolge von Kreislaufveränderungen lassen sich durch eine niedrige Dosierung der blutdrucksenkenden Substanzen ausschalten, sodaß allein ihre Wirkung auf die Nierenleistung deutlich wird.

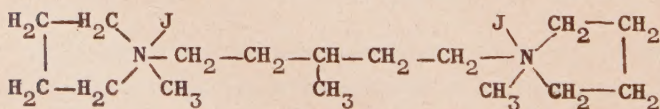
Diese Frage einer isolierten Wirkung auf die Nierenfunktion soll unter zwei ganglienblockierenden Mitteln in dieser Arbeit geprüft werden.

METHODIK

Die Frage, ob die Ganglienblockade auf den nervösen Bereich der Niere übergreift, wird an sechzehn normotonen, nierengesunden Patienten untersucht.

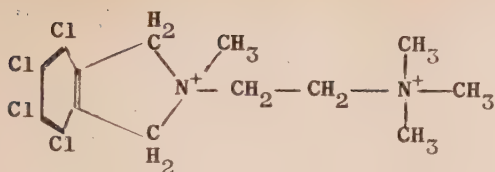
Als Ganglienblocker werden verwendet:

- I. Eine Weiterentwicklung des Pentapyrrolidiniums, das 3-Methyl-Pentamethylen-1.5-N-Methylpyrrolidiniumjodid, abgekürzt: 3-Methyl-Pentapyrrolidin (G5).



Die chemische Struktur des 3-Methyl-Pentapyrrolidin.

- II. Das 4,5,6,7 - Tetrachlor-2-(2-Dimethylaminoäthyl)-isoindolinium-dichlorid (Ecolid).



Die chemische Struktur des Ecolids.

Bei einer Dosierung von 10 mg G5 oder 3 mg Ecolid i.m. zeigen sich keine signifikanten Änderungen der Kreislaufmittelwerte.

Die Nierenfunktion wird mit Hilfe der Para-aminohippursäure- und Thiosulfatclearance unter Dauertropfinfusion nach der Methode von SMITH und Mitarbeitern geprüft.

Für die Bestimmung der Para-aminohippursäure im Blut und Harn wird die Mikromethode von KALANT herangezogen, die von MOELLER und WELTE (Zeitschr.f.Klin.Med. Bd.155, S.193 - 204, 1955) genau beschrieben und etwas modifiziert ist. Der Harn wird im Verhältnis 1 : 1000 verdünnt und die Diazoreaktion nach der Kalant'schen Methode ausgeführt. Eine Eichkurve wird aufgestellt und die Farbreaktionen am Eppendorf-Photometer bei Filter 598 gegen Wasser abgelesen.

Die Thiosulfatbestimmung wird nach der Methode von NEWMAN und GILMAN vorgenommen.

Der Blutdruck und die Pulsfrequenz werden während des Testes laufend kontrolliert.

ERGEBNISSE

I. Die Untersuchung der Nierenfunktion vor und nach der Injektion von 10 mg G5 i.m.

Bei zehn normotonen, nierengesunden Patienten im Alter von 16 bis 50 Jahren wird die Pulsfrequenz, der arterielle Mitteldruck, die renale Plasmadurchströmung, die Glomerulusfiltra-

tion, die Filtrationsfraktion und das Harnminutenvolumen vor und nach der Injektion von 10 mg G5 einander gegenübergestellt (Tabelle 1).

a) Die leicht ansteigende Pulsfrequenz ist ebensowenig als signifikant anzusprechen wie die Änderungen des arteriellen Mitteldruckes.

b) Die renale Plasmadurchströmung zeigt vor der Injektion von G5 Werte zwischen 270 - 605 ml/min, nach der Injektion Werte von 311 - 650 ml/min.

c) Die Glomerulusfiltration liegt zwischen 132 - 86 ml/min vorher und kommt nachher auf Werte zwischen 166 - 64 ml/min.

d) Die Filtrationsfraktion liegt im Mittel bei 0,25 vor und 0,27 nach der Injektion.

Das Minutenvolumen schwankt zwischen Werten von 1,6 - 8,6 und 1,1 - 8,6 nachher.

Die Veränderungen der Nierenfunktion in Prozent (Tabelle 1).

a) Der Blutdruckmittelwert ist nicht signifikant verändert, ebensowenig die Pulsfrequenz.

b) In vier Fällen kommt es unter G5 zu einer Zunahme der Plasmadurchströmung um durchschnittlich 30 %, in weiteren vier Fällen zu einer Abnahme um 25 % und in zwei Fällen zu keiner nennenswerten Änderung.

c) Die Thiosulfatclearance ist in sechs Fällen um 29 % erniedrigt, in den beiden übrigen Fällen kaum verändert.

d) Das Minutenvolumen nimmt in sechs Fällen zu, in vier Fällen ab. Die Rückresorption zeigt in zwei Fällen einen Anstieg um 2 %, in acht Fällen einen Abfall von 1,6 %.

Die Veränderungen der Nierenplasmadurchströmung unter G5 in Beziehung zur Ausgangslage der Clearance und ihre Änderung in Prozent (Tabelle 3 u. Abbildung 1).

Ein Anstieg der Plasmadurchströmung wird in drei Fällen deutlich, bei denen der Ausgangswert der Clearance niedrig liegt.

In diesen Fällen steigt der Wert von 278 ml/min im Mittel auf 361 ml/min an. Dies bedeutet einen Anstieg von 31 %. In einem weiteren Fall mit niedriger Ausgangslage bleibt die Durchströmung unverändert.

Ein Abfall der Plasmadurchströmung ist in vier Fällen dort zu vermerken, wo die Clearance eine hohe Ausgangslage besitzt. Der Ausgangswert beträgt durchschnittlich 558 ml/min, er geht auf 426 ml/min herunter, also um 24 %. In einem Fall steigt die Plasmadurchströmung trotz hoher Ausgangslage von 557 auf 650 ml/min an, in einem weiteren bleibt die PAH - Clearance unverändert.

Der systolische Blutdruck in Beziehung zur Glomerulusfiltration
(Tabelle 4 u. Abbildung 2).

Obwohl der arterielle Mitteldruck keine signifikanten Schwankungen aufweist, ist der systolische Blutdruck in vier Fällen um durchschnittlich 14 mm Hg erhöht. Dieser paradoxe systolische Blutdruckanstieg geht einher mit einer gleichsinnigen Steigerung der Glomerulusfiltration um durchschnittlich 26 %. In den sechs übrigen Fällen kommt es zu einem Absinken der Filtrationsleistung, ohne daß sich hier der systolische Blutdruck nennenswert ändert.

II. Die Untersuchung der Nierenfunktion vor und nach der Injektion von 3 mg Ecolid i.m.

Bei sechs normotonen, nierengesunden Patienten im Alter von 20 bis 45 Jahren werden die Kreislaufmessungen und die Clearancewerte vor und nach der Injektion von 3 mg Ecolid dargestellt (Tabelle 5 u. Abbildung 1).

a) Die Pulsfrequenz und der arterielle Mitteldruck ändern sich nicht signifikant.

b) Die Plasmadurchströmung schwankt zwischen 608 - 507 ml/min vor und 406 - 472 ml/min nach Gaben von Ecolid.

c) Die Glomerulusfiltration bewegt sich vor der Injektion zwischen Werten von 133 - 101 ml/min, nach der Injektion zwischen 127 - 78 ml/min.

d) Die Filtrationsfraktion beträgt 0,18 - 0,24 und später 0,19 - 0,30.

Das Harnminutenvolumen liegt zwischen 1,4 - 12,5 ml vorher und 3,1 - 10,2 ml nach der Einwirkung von Ecolid.

Die Veränderungen der Nierenfunktion nach Gaben von 3 mg Ecolid in Prozent (Tabelle 6).

a) Die Blutdruckwerte lassen kein signifikantes Absinken erkennen, auch die systolischen Werte nicht. Ein paradoxer systolischer Druckanstieg konnte nicht beobachtet werden.

b) Nach Gaben von 3 mg Ecolid kommt es bei den sechs Patienten zu einer Herabsetzung der Plasmadurchströmung um durchschnittlich 23 %.

c) Die Glomerulusfiltration fällt ebenfalls um 23 % ab.

d) Die Filtrationsfraktion und das Harnminutenvolumen sind davon unabhängig verändert. Die Rückresorption steigt in zwei Fällen, dreimal nimmt sie ab und einmal bleibt sie unverändert.

Die durchschnittliche signifikante Zu- und Abnahme der Plasmadurchströmung, des Glomerulusfiltrates, der Filtrationsfraktion, des Harnminutenvolumens und der Rückresorption in Prozent (Tabelle 7).

Die durchschnittliche prozentuale Abnahme der Plasmadurchströmung um 23 % sowie der Glomerulusfiltration um ebenfalls 23 % steht den uneinheitlichen Änderungen der Filtrationsfraktion, des Harnminutenvolumens und der Rückresorption gegenüber.

BESPRECHUNG

Bisher war es ungeklärt, ob die Ganglienblockade durch Hexamethonium und ähnlich wirkende Substanzen auf den nervösen Bereich der Niere übergreift oder ob die Veränderungen der Nierenfunktion nur von der Hämodynamik abhängen. Es wurde diesen Verbindungen oft eine isolierte vasokonstriktorische Wirkung auf die Nierengefäße zugeschrieben (MACKINNON, BLAINLEY, HAUGEN u. BLEGEN), die jedoch nicht unbestritten blieb (SCHIMMLER, SCHWALB).

I. Die Wirkung des 3 - Methyl - Pentapyrrolidin (G5) auf die Nierenfunktion

Von großer Bedeutung für die Hochdrucktherapie ist die blutdrucksenkende Wirkung der Ganglienblocker. Unter 3-Methyl-Pentapyrrolidin kommt es bei ausreichender Dosierung zu einer Hypotonie, die im Stehen weitaus deutlicher ist als im Liegen (MOELLER).

Bei den vorliegenden Untersuchungen soll eine selektive Wirkung des Mittels nachgewiesen werden, sodaß die Kreislaufveränderungen hintangehalten werden müssen.

a) Bei einer Dosierung von 10 mg 3-Methyl-Pentapyrrolidin kommt es im Liegen bei den zehn Normotonikern zu keiner signifikanten Änderung der Blutdruckmittelwerte. Auch die Pulsfrequenz bleibt unverändert. Dagegen zeigt der systolische Blutdruck bei vier Patienten einen paradoxen Druckanstieg um durchschnittlich 14mm Hg. Bei den Patienten mit paradoxem Druckverhalten handelt es sich klinisch um vegetativ labile Patienten, sodaß hier die Bereitschaft zu Gegenregulationen erhöht erscheint (Tabelle 1 u. 2).

Die Nierenhämodynamik ist vielerseits unter der Wirkung von ganglienblockierenden Substanzen beschrieben worden. Überwiegend wird eine Abnahme der Nierendurchblutung, des Glomerulusfiltrates und der Harnabsonderung unter gleichzeitiger Blut-

drucksenkung beschrieben (FREIS u. Mitarb., HAUGEN u. BLEGEN, MACKINNON, MOYER, SCHWALB u. SCHIMMLER, VARNAUSKAS).

ULLMANN und DIENGOTT fanden jedoch auch eine Erhöhung der Nierendurchblutung bei einer Abnahme der Filtratwerte. Als Folge einer protrahierten Blutdrucksenkung verbunden mit Neigungslagerung beschrieben MOELLER u. WEDL, HOLLE u. KERN eine Einschränkung der Tubulusfunktion (nach PSP-Bestimmung) einige Tage später, jedoch keine Störung der Glomerulusfiltration.

Bei zehn nierengesunden und normotonen Patienten wird die Nierenfunktion mit Hilfe der PAH - Clearance und der Thiosulfat - Clearance unter der Wirkung von 3-Methyl-Pentapyrrolidin geprüft.

a) Der renale Plasmadurchfluß zeigt in drei Fällen bei niedriger Ausgangslage der Clearance einen Anstieg, bei hoher Ausgangslage in vier Fällen einen Abfall (Tabelle 3).

Unterstellt man bei nierengesunden Patienten mit niedriger Ausgangslage der Plasmadurchströmung ein Überwiegen von vasokonstriktorischen, sympathischen Impulsen auf die Nierengefäße, so ist hier eine Zunahme des renalen Plasmaflusses unter 3-Methyl-Pentapyrrolidin-Wirkung einleuchtend, da die überschießenden vasokonstriktorischen Impulse gedämpft werden.

Im Tierversuch wurde ein derartiger Mechanismus — eine Dämpfung sympathischer, vasokonstriktorischer Impulse über den Nervus splanchnicus — für das wirkungsmäßig ähnliche Tetraethylammonium erwiesen (STOCK zit. SCHIMMLER, SCHWALB).

Bei einer hohen Ausgangslage der Clearance — bei überwiegend parasympathisch, vasodilatatorisch bestimmter Innervation der Nierengefäße — kommt es auf der anderen Seite zu einer Erniedrigung des Plasmadurchstroms unter 3-Methyl-Pentapyrrolidin, also zu einer Dämpfung der parasympathischen Impulse.

In anderen Untersuchungen nahm die renale Plasmadurchströmung mehr ab, als es der Senkung des arteriellen Mitteldruckes entsprechen konnte. Auch hier wird eine Steigerung des renalen Widerstandes dafür verantwortlich gemacht (SCHWALB u. SCHIMMLER).

In einem Fall kam es bei einer hohen Ausgangslage der Clearance

nach 5-Methyl-Pentapyrrolidin zu einem weiteren Ansteigen. Hier liegt anscheinend trotz der guten Plasmadurchströmung eine vornehmlich sympathische Gefäßinnervation vor.

Diese Auffassung einer sympathikotonen oder parasympathikotonen Reaktionslage der Nierengefäße macht die jeweilige Änderung der Plasmadurchströmung durch eine Dämpfung der überwiegenden nervösen Einstellung unter 5-Methyl-Pentapyrrolidin verständlich (Abbildung 1).

b) Die Glomerulusfiltration zeigt bei den zehn Patienten keine Abhängigkeit von der Plasmadurchströmung (Tabelle 1). Dagegen tritt eine erstaunlich empfindliche Reaktion bei den Patienten auf, die einen paradoxen systolischen Blutdruckanstieg aufweisen (Tabelle 4). Hier kommt es zu einem Anstieg der Glomerulusfiltration um durchschnittlich 26 %. Da der diastolische Blutdruck sich nicht ändert, ebensowenig die Pulsfrequenz, läßt das Verhalten der Glomerulusfiltration die Frage aufkommen, ob die Glomerulusfiltration in direkter Abhängigkeit zu einer Änderung des Herzschlagvolumens stehen kann. Für diese Untersuchung wäre jedoch die vorliegende Arbeit überfragt. Herzkatheteruntersuchungen von VARNAUSKAS ließen keine Beziehungen zwischen Glomerulusfiltration und Herzschlagvolumen erkennen. Immerhin war die Glomerulusleistung regelmäßig niedriger in Fällen mit niederem Schlagvolumen.

SCHWALB und SCHIMMLER betonen, daß die Glomerulusfiltration in weitaus größerem Maße von den Änderungen des Blutdrucks abhängig ist als die Nierenplasmadurchströmung. Auch sie beschreiben einen Fall mit paradoxem Blutdruckanstieg bei gleichzeitiger Erhöhung der Glomerulusfiltration. MOELLER beobachtete in drei Fällen unter 5-Methyl-Pentapyrrolidin ein paradoxes Druckverhalten, wie es auch noch von ARNOLD und PFISTERER unter Hexamethonium beschrieben wird.

Dieser Anstieg der Glomerulusfiltration kann direkt mit der Drucksteigerung zusammenhängen, da die Filtrationsleistung in höherem Maße als andere Funktionen der Niere vom Blutdruck abhängig ist. Bei der immerhin hohen Zunahme der Filtration ist

jedoch eine zusätzliche selektive Wirkung des Mittels auf die Nierenfunktion möglich. Eine Tonusänderung der Nierengefäße läßt sich hier aber nur vermuten. Sie könnte über eine Gefäßdilatation im vas afferens zu einem weiteren Anstieg des Filtrationsdruckes führen.

Zu einer Abnahme der Glomerulusfiltration um durchschnittlich 25 % kommt es in den übrigen sechs Fällen bei Ausschließung einer Kreislaufbeteiligung — weder der systolische Blutdruck noch die Pulsfrequenz ist signifikant verändert — (Tabelle 4).

Eine deutliche Abnahme der Glomerulusleistung prozentual oft in größerem Ausmaße als die der Plasmadurchströmung oder die des Blutdrucks wird unter Hexamethonium auch von anderen Autoren beschrieben (SCHWALB u. SCHIMMLER).

Es muß also auch für die Glomerulusfiltration eine selektive Wirkung im Sinne einer Tonusänderung des vas afferens und efferens angenommen werden. Diese Tonusänderung führt über eine vermehrte Vasokonstriktion zu einer Herabsetzung des Filtrationsdruckes.

d) Die Filtrationsfraktion steht bei fast allen Patienten in direkter Abhängigkeit zur Glomerulusfiltration. Dies unterstützt die Annahme einer am vas afferens und efferens angreifenden Regulation.

Die Rückresorption ist in den überwiegenden Fällen (8) erniedrigt, in zwei Fällen erhöht. Sie zeigt keine Beziehung zur Plasmadurchströmung. Der Abfall beträgt durchschnittlich 1,6 % (Tabelle 2).

Das Urinminutenvolumen läßt keine einheitliche Beziehung zu der Plasmadurchströmung und der Glomerulusfiltration erkennen (Tabelle 1 u. 2).

Eine selektive Wirkung von 3-Methyl-Pentapyrrolidin auf die nervöse Versorgung der Niere ist über die Dämpfung sympathischer und parasympathischer Impulse unter Beeinflussung der Nierenfunktion möglich.

II. Die Wirkung des 4,5,6,7-Tetrachlorid-2-(2-Dimethylaminoethyl)-isoindolinium-dichlorid (Ecolid) auf die Nierenfunktion.

Das 4,5,6,7-Tetrachlor-2-(2-Dimethylaminoethyl)-isoindolinium-dichlorid, Ecolid, das von PLUMMER, TRAPOLD, EARL und SCHNEIDER entwickelt wurde, unterscheidet sich chemisch von den üblichen ganglienblockierenden Mitteln dadurch, daß es einen heterocyclischen Ring mit einem quaternären Stickstoffatom und einer aliphatischen Seitenkette aufweist, an der sich ein zweites quaternäres Stickstoffatom befindet.

Im Tierversuch weist der Vergleich mit anderen Ganglienblockern auf eine schon in kleineren Dosen stärkere Wirksamkeit hin. An isolierten Organen fand sich keine pharmakologische Aktivität des Ecolids, die eine parasymphatikolytische, spasmolytische oder sympathikolytische Wirkungskomponente des Ecolids erkennen lassen (SMIRK, MAXWELL u. CAMPBELL, FREIS).

Die blutdrucksenkende Wirkung des Ecolids bei Menschen ist stärker als die anderer Mittel, z.B. als die von 3-Methyl-Pentapyrrolidin, doch sind die Nebenwirkungen erheblich größer.

a) Bei den vorliegenden Untersuchungen wird bei einer Dosierung von 3 mg Ecolid i.m. bei nierengesunden Normotonikern keine signifikante Veränderung der Kreislaufwerte beobachtet. Dagegen treten in drei von sechs Fällen Akkommodationsstörungen auf.

b) Die renale Plasmadurchströmung fällt unabhängig von der Ausgangslage der Clearance um durchschnittlich 24% ab (Tabelle 5 u. 6). Ein Abfall der Plasmadurchströmung wird auch bei den Hypertonikern unter Ecolid beobachtet (REUBI, EBNER, MORITA). Diese Abnahme ist auf eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes zurückzuführen, der im Sinne einer Dämpfung parasymphatischer Impulse beeinflusst wird.

Die renale Plasmadurchströmung verhält sich umgekehrt proportional zu dem gesamten Nierengefäßwiderstand und direkt proportional zu der Blutdruckspanne zwischen der Nierenarterie und Vene. Da der Nierenvenendruck, der bei 10 mm Hg liegt, im

Vergleich zum arteriellen Druck so klein ist, daß er rechnerisch kaum ins Gewicht fällt, kann man die Beziehung aufstellen:

Die renale Plasmadurchströmung ist etwa gleich ($\sim$) dem arteriellen Druck, dividiert durch den renalen Gefäßwiderstand (GOMEZ zit. SCHIMMLER, SCHWALB).

Da bei den vorliegenden Untersuchungen der arterielle Druck unverändert bleibt, ist hier also allein die Änderung des renalen Gefäßwiderstandes für die Beeinflussung des Plasmadurchflusses verantwortlich.

c) Die Glomerulusfiltration sinkt in fünf Fällen um 23 % ab, einmal bleibt sie unverändert (Tabelle 5 u. 6). Der Abfall, der auch bei Hypertonikern unter Ecolid beobachtet wurde, steht nicht in Abhängigkeit von der renalen Plasmadurchströmung, wie Untersuchungen von EBNER, MORITA und VARNAUSKAS ergeben. Hier ist als ursächliches Moment die Auslösung vaso-konstriktorischer Mechanismen im Sinne einer Kontraktion des vas afferens und efferens verantwortlich zu machen.

d) Die Filtrationsfraktion steigt zweimal um 40 % an, fällt einmal um 16 % ab und bleibt einmal unverändert. Die Uneinheitlichkeit der Filtrationsfraktion unterstreicht die Unabhängigkeit der Glomerulusfiltration von der Plasmadurchströmung. Eine deutliche Beziehung zwischen der Glomerulusfiltration und der Filtrationsfraktion ist nicht zu erkennen.

Das Urinminutenvolumen steigt dreimal um 84 % an und nimmt zweimal um 27 % ab. Die Rückresorption nimmt zweimal zu um 1 %, dreimal ab um 2,5 % und einmal bleibt sie unverändert. Deutliche Beziehungen zur Plasmadurchströmung und Filtrationsfraktion sind nicht nachzuweisen.

Ecolid zeigt eine deutliche selektive Wirkung auf die Nierenfunktion durch Einwirkung auf den renalen Gefäßwiderstand. Dabei scheint Ecolid mehr als die übrigen Ganglienblocker die parasympathische Erregungsübertragung zu hemmen, sodaß eine vasokonstriktorische Wirkung auf den Nierengefäßtonus ausgeübt wird. Die erheblich stärkeren Nebenwirkungen betonen diese Beobachtung.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Nierenfunktion wird unter der Wirkung von 3-Methyl-Pentapyrrolidin (G5) und 4,5,6,7-Tetrachlorid-2-(2-Methyl-aminoethyl)-isoindolinium-dichlorid (Ecolid) in einer Dosierung beobachtet, die noch keine Kreislaufbeteiligung gemessen am Blutdruck und Puls bewirkt.

Beide Mittel zeigen bei den insgesamt sechzehn nierengesunden, normotonen Patienten eine deutliche Beeinflussung des Gefäßtonus der Niere.

Nach 3-Methyl-Pentapyrrolidin nimmt die Plasmadurchströmung eine von ihrer Ausgangsstärke abhängige Mittellage ein, sodaß bei niedriger Anfangsströmung ein Anstieg, bei hoher Anfangsdurchströmung ein Abfall der Plasmadurchströmung eintritt. Die Glomerulusfiltration und die Filtrationsfraktion sind gleichsinnig in der Mehrzahl der Fälle im Sinne einer Abnahme verändert. In vier Fällen — beim Auftreten einer Gegenregulation mit paradoxem systolischen Blutdruckanstieg — kommt es zu einem Anstieg der Glomerulusfiltration. Die Rückresorption und das Harnminutenvolumen zeigen keine einheitlichen Beziehungen.

Nach Ecolid sinken die Plasmadurchströmung und die Glomerulusfiltration unabhängig voneinander deutlich ab. Die Änderungen der Filtrationsfraktion und der Rückresorption geben kein einheitliches Bild.

Bei 3-Methyl-Pentapyrrolidin läßt sich eine Dämpfung überwertiger Vagus- und Sympathikusreize erkennen, während Ecolid vermehrt die parasympathischen Impulse auf den nervösen Bereich der Niere dämpft.

Die renale Plasmadurchströmung und die Glomerulusfiltration werden über eine Tonusänderung in den renalen Gefäßen beeinflußt. Die Plasmadurchströmung hat jedoch keinen direkten Einfluß auf die Glomerulusfiltration.

Tabelle 1

Die Nierenfunktion vor und nach der Injektion
von 10 mg 3-Methyl-Pentapyrrolidin i.m.

Pat.	A	P		RBF		RBF		GFR		FF		V	
		vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach	vor/nach
Pf.	28	84	84	109	106	557	650	115	98	0,2	0,15	2,1	2,4
Wa.	16	65	70	100	106	270	358	117	151	0,43	0,4	2,4	7,1
Ho.	33	74	78	105	104	256	311	86	110	0,3	0,37	2,5	4,4
He.	25	80	82	110	106	310	414	132	93	0,43	0,24	2,2	3,5
Sch.	26	68	72	105	104	535	565	119	86	0,22	0,16	8,6	4,2
En.	43	80	80	108	109	347	326	104	64	0,3	0,2	1,6	1,1
Kl.	50	66	70	115	115	605	487	118	90	0,19	0,18	7,3	5,8
Ko.	30	70	72	120	125	510	348	125	164	0,25	0,43	6,8	6,3
Mi.	37	66	70	90	87	510	379	130	108	0,26	0,28	4,1	4,7
Rü.	21	88	90	100	106	605	490	121	166	0,2	0,35	3,3	8,3

Tabelle 2

Die Veränderungen der Nierenfunktion nach Gaben
von 10 mg G5 in Prozent

Pat.	A	RR	P	RBF	GFR	FF	V	R
Pf.	28	-3	84/84	+18%	-15%	-26%	+14%	-1%
Wa.	16	+6	65/70	+38%	+28%	-10%	+300%	-2,5%
Ho.	33	+9	74/78	+22%	+28%	+7%	+80%	---
He.	25	-4	80/82	+32%	-30%	-44%	+6%	-2%
Sch.	26	-1	68/72	+3%	-28%	-27%	-51%	+2%
En.	43	--	80/80	-6%	-38%	-34%	-29%	---
Kl.	50	-3	66/70	-19,5%	-24%	-10%	-21%	-3%
Ko.	30	+5	70/72	-30%	+31%	+68%	-36%	+2%
Mi.	37	-3	66/70	-26%	-17%	+4,5%	+6%	-1%
Rü.	21	+6	88/90	-20%	+17%	+72%	+150%	-2%

Tabelle 3

Die Veränderungen der Nierenplasmadurchströmung unter
10 mg G5 in Beziehung zur Ausgangslage der Clearance
und ihre Änderung in Prozent

Pat.	RBF-Ausgangswerte unter 500 über 500		RBF nach G5 in ml/min	in %
Ho.	256		311	+22%
Wa.	270		358	+38%
He.	310		414	+32%
En.	347		326	(-6%)
Ko.		510	348	-30%
Mi.		510	379	-26%
Sch.		535	565	(-3%)
Pf.		557	650	+18%
Kl.		605	487	-19,5%
Rü.		605	490	-20%

Tabelle 4

Der systolische Blutdruck nach 10 mg G5 in Beziehung
zur Glomerulusfiltration

Pat.	RR	syst.	GFR	FF	V
Pf.	-3	-5	-15%	-26%	+14%
He.	-4	-10	-30%	-44%	+6%
Sch.	-1	-5	-28%	-27%	-31%
En.	--	--	-38%	-34%	-29%
Kl.	-3	-5	-24%	-10%	-21%
Mi.	-3	-5	-17%	+4,5%	+6%
Wa.	+6	+10	+28%	-10%	+300%
Ho.	+9	+15	+28%	+7%	+80%
Ko.	+5	+15	+31%	+68%	-36%
Rü.	+6	+15	+17%	+72%	+150%

Tabelle 5

Die Nierenfunktion vor und nach der Injektion
von 3 mg Ecolid i.m.

Pat.	A	P		RR		RBF		GFR		FF		V	
		vor/nach		vor/nach		vor/nach		vor/nach		vor/nach		vor/nach	
Vo.	30	56	54	106	98	607	469	123	94	0,2	0,2	2,9	5,7
Heg.	31	60	66	85	84	580	436	137	127	0,24	0,28	6,8	6,0
Li.	20	68	67	85	83	592	428	133	78	0,22	0,19	8,1	3,8
Re.	31	68	73	109	100	608	472	120	88	0,2	0,19	3,7	4,8
Pa.	45	64	66	99	89	547	434	101	103	0,18	0,3	1,4	3,1
Hü.	34	74	76	98	99	507	406	114	98	0,23	0,24	12,3	10,

Tabelle 6

Die Veränderungen der Nierenfunktion nach Gaben
von 3 mg Ecolid in Prozent

Pat.	A	RR	RBF	GFR	FF	V	R
Vo.	30	-8	-23%	-24%	-2%	+98%	-4%
Heg.	31	-7	-25%	-10%	+20%	-11%	+0,5%
Li.	20	-4	-28%	-41%	-16%	-53%	+1%
Re.	31	-9	-22%	-27%	-3%	+28%	-2%
Pa.	45	-10	-21%	---	+60%	+125%	-1,5%
Hü.	34	---	-20%	-15%	+3%	-17%	---

Tabelle 7

Die durchschnittliche signifikante Zu- oder Abnahme
der Plasmadurchströmung, des Glomerulusfiltrates,
der Filtrationsfraktion, des Harnminutenvolumens
und der Rückresorption unter 3 mg Ecolid in Prozent.

	RBF	GFR	FF	V	R
Sig.Zunahme	---	---	2x(40%)	3x(84%)	2x(1%)
Sig.Abnahme	6x(23,2%)	5x(23,4%)	1x(16%)	3x(27%)	3x(2,5%)
Keine Änderung	---	1x	3x	---	1x

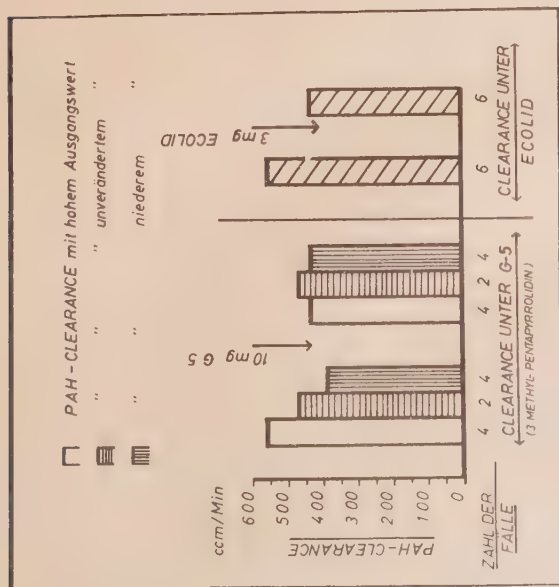


Abbildung 1

Thiosulfat-Clearance und RR unter 6.5.

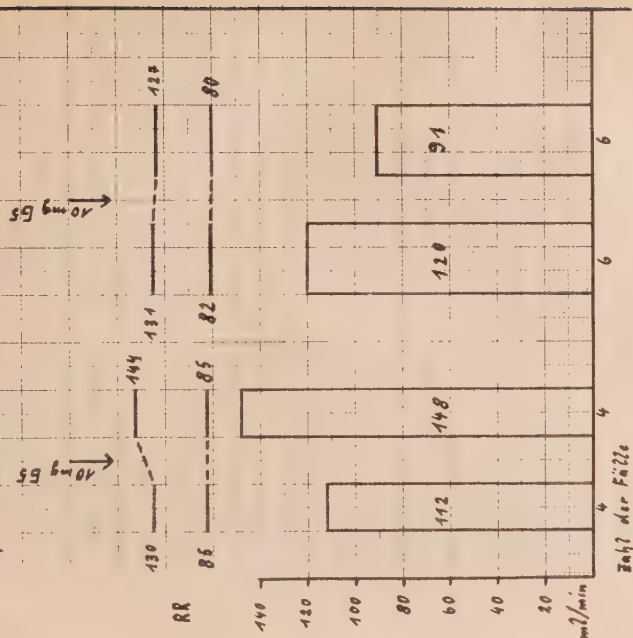


Abbildung 2

ABKÜRZUNGEN

Pat.	=	Patient
A	=	Alter
P	=	Puls
RR	=	arterieller Mitteldruck in mm Hg
syst	=	systolischer Blutdruck
RBF	=	renale Plasmadurchströmung in ml/min o. %
GFR	=	Glomerulusfiltration in ml/min o. %
FF	=	Filtrationsfraktion
V	=	Harnminutenvolumen in ml o. %
R	=	Rückresorption in %

Herrn Professor Dr. med. J. M o e l l e r möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen herzlichen Dank sagen.

Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

LITERATUR

- ARNOLD, O.H.: Die moderne Behandlung der arteriellen Hypertonie.
Wiener Med.Wschr.106, Nr.44 (S.913-916) (1956)
- ARNOLD, O.H. und H.PFISTERER: Die Behandlung des Hochdrucks mit blutdrucksenkenden Mitteln.
Zschr.f.Kreislaufforschung 43,265 (1954)
- BÄR, C.G., E.E.LUDWIG: Medikamentöse Behandlung der fixierten Hypertonie mit einem neuen Ganglienblocker Camphidonium.
Med.Klin.51.Jahrg.Nr.52,2214 (1956)
- BETZ, E. u. G.PROLL: Unterschiede im Verhalten der peripheren und zentralen Kreislaufregulationen bei Hypertonikern unter der Gabe von Ganglienblockern im Verlauf einer Bäderkur.
Z.f.Krslfshg.45,922 (1956)
- BLAILEY: zit.bei Schimmler u.Schwalb.
- BOTERAM, M.P.: Zur Behandlung des Hochdrucks mit verschiedenen blutdrucksenkenden Substanzen.
Aus der Med.Univ.Klin.Würzburg, Direktor: Prof.Dr.med.E.Wollheim,Diss.1956.
- CROSLEY, A.R., I.F.BROWN, G.G.ROWE, Ch.W.CRUMPTON, H.TUCHMAN, J.H.HUSTON: The acute hemodynamic and metabolic response of hypertensive patients to pentoliniumtartrat.
Circulation Vol.XIV,4 (1956)
- CRUMPTON, Ch.W., G.G.ROWE, R.C.CAPPS, J.J.WHITMORE, G.R.MURPHY: The effect of Hexamethonium upon cerebral blood flow and metabolism in patients with premalignant and malignant hypertension.
Circulation Vol.XI,1 (1955)
- DEUTSCH, E.: Mitteilungen zur Nierenclearance.
Klin.Med.Heft 3,4.Jahrg. (1949).
- DOERING, KOCH, SANCKEN, SCHWAB: Die intrarenale Hämodynamik bei essentieller Hypertonie.
Klin.Wschr.32,3 (1954)

- DUTZ, H.: Untersuchungen der Nierenfunktion mit Hilfe der Clearance Methodik b.konstantem und abfallendem Plasmaspiegel. Zschr.f.Ges.Inn.Med.u.ihrer Grenzgebiete 13, 615 (1952)
- EBNER, Ch.M.,
Y.MORITA: The effect of chlorisondamine on renal hemodynamics in hypertensive patients. Am.J.Med.Sc.11, 14 (1956)
- FINNERTY, F.A.,
W.I.YOUNG, L.WITKIN,
J.F.FAZEKAS,
M.LANGBART: Cerebral hemodynamics during cerebralis-chemia induced by acute hypotensin. J.Clin.Invest.Vol.XXXIII, 9, 1227 (1954).
- FREIS, E.D.,
E.A.PARTENOPE,
L.S.LILIENFELD,
J.C.ROSE: A clinical appraisal of pentapyrrolidinium (M&B 2050) in hypertensive patients. Circulation 4, 540-546 (1954)
- GIFFORD, R.W.: Neue Medikamente zur Behandlung der Hypertonie. Klin.Wschr.34, 3/4, 57 (1956).
- GRIMSON, K.S.,
J.TARAZI, J.W.FRAZER: A new orally active quaternary ammonium, ganglion blocking drug capable of reducing blood pressure. SU 3088 (Ecolid). Circulation (Am) 11, 5, 733 (1955)
- GRIMSON, K.S.: Drugs recently introduced for hypertension. J.Amer.Med.Ass. 158, 5, 359 (1955).
- HAUGEN u. BLEGEN: zit.bei Schimmler u.Schwalb.
- HOLLE, F. E.KERN: Über das Verhalten der Nierenfunktion nach gesteuerter Blutdrucksenkung. Klin.Wschr.67 (1954)
- JANSEN u. REIN: - zit. bei Schimmler u. Schwalb
- KVALE, W.F.: Hexamethonium und Apresoline. Proc.Staff.Meet.Mayo Clinic 27, 489(1952)
- MACKINNON: zit.bei Schimmler u.Schwalb
- MAXWELL, R.,
T.J.HOWIE: Ecolid: A new hypotensive agent. Brit.Med.J., Nov.12 (1955)
- MAXWELL, R. und
CAMPBELL: zit.bei Smirk u.Hamilton
- MEILMAN, E.: The management of hypertensive cardiovascular disease. J.Cir.XIII, 4 (1956)

- MICHAEL, I.M.: Die Behandlung der Hypertonie.
Wiener Zschr.f.Innere Med.35,4 (1954)
- MOELLER, J.: Behandlung des Hochdrucks mit 3-Methyl-
Pentapyrrolidin.
Med.Klin.51,35,1466 (1956)
- MOELLER, J., WELTE: Untersuchungen zum abfallenden Plasma-
spiegel der Para-aminohippursäure im ca-
pillaren und venösen Blut mit Hilfe
einer neuen Mikromethode nach KALANT.
Zschr.f.Klin.Med.153,193.
- MOELLER, J., A.WEDL: Dosierte Blutdrucksenkung und Nierenfunk-
tion.
Klin.Wschr.33,10 (1955)
- MORRIS, G.C., J.H.MOYER, H.B.SNYDER u.B.W.HAYNES: Vascular dynamics in controlled hypoten-
sion: A study of cerebral and renal hemo-
dynamics and blood volume changes.
Circul.Vol.X., Nr.3,452 (1954)
- NEWMAN u.GILMAN: zit.bei Dutz.
- NICKERSON, N.: Role of sympathetic blockade in the the-
rapie of hypertension.
Amer.J.of Med.Vol.VII, No.3,342-354 (1950)
- OEASHIMA, H.: The effect of hypertensive agents on re-
nal hemodynamics in hypertensive patients.
Tohoku J.of Exper.Med.Vol.63,No.2-3 (1956)
- PATON u. ZAIMIS: zit.bei Smirk, Hamilton
- PLUMMER, A.J., T.H.TRAPOLD, J.A.SCHNEIDER, R.A.MAXWELL and A.E.FARL: Ganglionic blockade by a new bisquater-
nary series, including chlorisondamine
dimethochloride.
J.of Phar.a.Exper.Therapeutics (USA)
Vol.115 No.2 (1955)
- REUBI, F.: Le traitement medical de hypertension
arterielle.
Acta cardiol.(belg.) 11, Suppl.VI,54
(1956)
- RICHARDS: zit. bei Schimmler u. Schwalb
- SCHIMMLER, W.: Zur klinischen Bedeutung der Ganglien-
blocker.
Zschr.f.Neurologie 4,2,83 (1956)
- SCHWALB, H., W.SCHIMMLER: Vergleichende Untersuchungen über die
arterielle Kreislaufdynamik und die Nie-
renfunktion der essentiellen Hypertonie.
Klin.Wschr.33,39/40,921 (1955)

- SCHIMMLER, W.,
H.SCHWALB: Über die Beziehungen zwischen arteriellem Kreislauf und Nierenfunktion unter der Wirkung von Hexamethoniumbromid.
Arch.exper.Path.u.Pharm.221,177 (1954)
- SCHROEDER, H.A.: Control of hypertension by hexamethonium and 1-hydrazinophthalazine.
A.M.A.Arch.of Internat.Med.89,4 (1952)
- SCHWALB, H.: Die Wirkung des Oxyäthyl-Theophyllins auf die Nierenfunktion unter dem Einfluß von Hexamethoniumbromid.
Arch.exper.Path.u.Pharm.221,373 (1954)
- SELKURT: Nierenfunktion bei veränderten Kreislaufverhältnissen.
Wiener Zschr.f.Inn.Med., Heft 10, 35.Jahrg. (1954)
- SMIRK, F.H.,
M.HAMILTON: Action of ECOLID in man.
Proc.Univ.Otago Med.School 33,11 (1955)
- ULLMANN, T.D. u.
D.DIENGOTT: Effect of hexamethonium (C6) on renal hemodynamics in man.
A.M.A.Arch.of Internat.Med.Vol.92,228 (1953)
- VARNAUSKAS, E.: Studies in hypertensive cardiovascular disease with special reference to cardiac function.
Suppl.Vol.7, Scandinavian J.Clin.and Labor. Invest.1955
- WATSCHINGER: Theoretische Grundlagen der Clearance-Untersuchungen.
Wiener Zschr.f.Inn.Med.32,6 (1951)
- WERTHEIM, A.: Management of the patient with primary (essential) Hypertension.
Q.DEMING J.Chron.Dis.St.Louis 1, No.5, p.574-588 (1955)
- WOLLHEIM, E.: Über die tubulären Funktionsstörungen der Niere.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.211 (1952)
- WÖLFER, H.J.: Die Wirkung von Dihydroxypropyl-Theophyllin, Hydroxypropyl-Theophyllin und Arfonad auf die Nierenfunktion.
Aus der Med.Univ.Klin. Direktor: Prof. Dr.E.Wollheim. Diss.1957

LEBENS LAUF

Ich, Jürgen-Bernhard Sokeland, wurde am 25.9.1933 in Hannover als Sohn des Facharztes für Urologie Dr.med. Bernhard Sokeland und seiner Ehefrau Käthe Sokeland, geb. Ziller, geboren.

Nach drei Jahren Volksschule in Hannover, einem Jahr Mittelschule in Bodenwerder aus kriegsbedingten Gründen, besuchte ich vom Oktober 1945 bis Ostern 1951 das Ratsgymnasium Hannover, von Ostern 1951 bis Ostern 1952 das Kaiser-Wilhelm-Gymnasium Hannover und bestand dort am 1. März 1952 die Reifeprüfung.

Vom Sommersemester 1952 bis zum Sommersemester 1954 studierte ich in Würzburg Medizin und bestand dort am 19.10.1954 das Physikum.

Im Wintersemester 1954/55 setzte ich das Studium der Medizin in Freiburg fort und wechselte im Sommersemester 1955 zur Universität Graz über. Nach zwei Semestern Medizinstudium in Österreich kehrte ich im Sommersemester 1956 nach Würzburg zurück und bestand hier am 25. März 1958 das Staatsexamen.

1957 heiratete ich die Medizinstudentin Gertrud Larbig aus Duisburg-Hamborn.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur entgeltlichen Bearbeitung erhalten habe.

Jürgen-Bernhard Sokeland

